

# Hringormar berast í fólk á Íslandi við neyslu á lítið elduðum fiski

## Ágrip

Karl Skírnisson

DÝRAFRÆÐINGUR

Greint er frá tveimur tilfellum hringormasmits í fólk á landi. Tegundin *Pseudoterranova decipiens* fannst í koki tveggja einstaklinga sem neytt höfðu illa hitaðra rétta úr ferskum steinbít fimm og sex dögum áður. Þriðja stigs lirfur upprunnar úr fiskholdinu höfðu í báðum tilvikum þroskast upp á 4. stig á þeim tíma sem liðinn var frá smitun. Í fyrra tilvikinu vaknaði ungur karlmaður við að ormur var að hreyfa sig í koki og í hinu fann ung kona fyrir ertingu í hálsi. Þegar hún hóstaði barst lirfan upp í kok. Lirfur hringormanna *Pseudoterranova decipiens* og *Anisakis simplex* eru algengar í fiskum við Íslandsstrendur. Menn eru ekki náttúrulegir lokahýslar en hringormar sem koma úr fiski geta lifað í fólk og valdið sjúkdómi. Erlendis er *Anisakis simplex* mun algengari sjúkdómvaldur og oftast heldur illskeyttari en *Pseudoterranova decipiens*. Hefðbundnar matreiðsluáðferðir hér á landi sem fela í sér suðu eða eldun á ferskum fiski upp fyrir 70°C hafa að líkindum að mestu komið í veg smitun manna. Hætta er þó á að tilfellum geti fjölgað hér á landi aukist neysla á hráum fiski og hráum hrognum eða fiskréttum sem ekki hafa verið hitaðir eða frystir nægjanlega lengi til að drepa í þeim hringorma.

## Inngangur

Lirfur nokkurra þráðormategunda sem iðulega sjást í innnyflum og í holdi sjávarfiska hér við land eru nefndir hringormar en fullorðnir lifa þeir annaðhvort í maga sela eða tannhvala sem eru náttúrulegir lokahýslar þessara orma. Einkum tvær tegundanna; *Pseudoterranova decipiens* og *Anisakis simplex*, eru þekktar af því að geta lifað í fólk. Sjúkdómurinn sem þær valda er nefndur *anisakidosis* en ormarnir ná aldrei fullum þroska í mönnum þótt þeir geti stundum lifað í þeim mánuðum saman (1-4). Erlendis eru árlega greind fjölmörg tilfelli þar sem fólk hefur fengið í sig lifandi hringorma úr sjávarfiskum. Flest tilfelli koma frá löndum þar sem hefð er fyrir því að borða hráan eða hálfhráan fisk eins og til dæmis í Japan þar sem um 1000 tilfelli eru greind á hverju ári. Í langflestum tilvikum eru um að ræða tegundina *Anisakis simplex* (5).

## ENGLISH SUMMARY

Skírnisson K

***Pseudoterranova decipiens* (Nematoda, Anisakidae) larvae reported from humans in Iceland after consumption of insufficiently cooked fish**

Læknaðlaðið 2006; 92: 21-5

Recently, two human cases of *Pseudoterranova decipiens* nematode larvae were confirmed in Iceland. In each case a larva was found in the throat five and six days after the consumption of insufficiently cooked filets of the common catfish *Anarhicas lupus* that were bought fresh in a fish store. In both cases the larva had already developed from 3<sup>rd</sup> to the 4<sup>th</sup> stage during the time of infection. In the former case a young male woke up in the morning as he noticed a larva crawling around in his throat. In the latter case a young woman coughed up the larva after intense itching in her throat. Anisakid larva of *Pseudoterranova decipiens* and *Anisakis simplex* are common in fish around Iceland. Both are known as human pathogens but usually *Anisakis simplex* causes more severe symptoms and is more commonly found in human cases than *Pseudoterranova decipiens*. Traditional cooking of fish in Iceland by boiling or thorough frying before consumption is believed to prevent human anisakidosis in Iceland. However, increased consumption of fresh or poorly heated fish and fish products might result in increased anisakidosis cases in Iceland.

**Key words:** *Pseudoterranova decipiens*, fourth stage larvae, human infection, throat, Iceland.

**Correspondence:** Karl Skírnisson, [karlsk@hi.is](mailto:karlsk@hi.is)

Engar öruggar heimildir eru fyrirbyggjandi um að Íslendingar hafi smitast af hringormum. Markmið greinarinnar er að greina frá tveimur nýlegum hringormatilfellum hér á landi í fólk, gera grein fyrir lífsferlum og líffræði hringorma og vara við hættunni sem stafað getur af því að neyta hrárra eða lítið hitaðra hringormasýkra sjávarafurða.

## Um sýkingarform, tegundir og lífsferla hringorma

Gerður er greinarmunur á þremur sýkingarformum af völdum hringorma í mönnum (1-3):

Tilraunastöð Háskóla Íslands  
í meinafræði að Keldum, 112  
Reykjavík.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:  
Karl Skírnisson, Tilraunastöð  
HÍ í meinafræði að Keldum,  
112 Reykjavík. [karlsk@hi.is](mailto:karlsk@hi.is)

**Lykilorð:** *Pseudoterranova decipiens*, fjórða stigs lirfa, maður, kok, Ísland.

Einfaldasta gerðin er oftast tiltölulega meinlaus sýking í meltingarvegi en í þeim tilvikum ná lirlurnar ekki að bora sig inn í slímhimnu meltingarvegjar og festa sig þar heldur flakka um meltingarveginn. Oft berast lirlurnar rétta boðleið út úr líkamanum en stundum skriða þær upp í kok og orsaka á leiðinni kitlandi tilfinningu sem sumir hafa líka lýst eins og náladofa. Oftast verður lirlinna ekki vart fyrr en þær eru komnar langleiðina upp í kok. Vitað er um tilvik þar sem slíkt gerðist 50 mínútum eftir smitun en lengsti tími sem vitað er að hefur liðið voru tvær vikur (6). Í næstu gerð sýkingar taka hringormalirlur sér bólfestu í vegg magans. Slíkum sýkingum fylgir magabólga og einkenni sem minna á magasár. Margir þjást enn fremur af ógleði, uppköstum, stöðugri hungurtilfinningu og kviðverkjum. Yfirleitt koma einkennin fram innan 12 klukkustunda frá smitun. Þriðja sýkingargerðin er smit í kviðarholi og er það jafnan talið alvarlegast. Í þessum tilvikum hafa lirlurnar annaðhvort búið um sig í þarmavegg eða farið í gegnum þarmana yfir í kviðarhol eða í líffæri, svo sem lifur, gallblöðru eða eitla. *Anisakis simplex* veldur mun oftast sýkingum í kviðarholi og maga en *Pseudoterranova decipiens* sem aftur á móti er oftast á ferðinni þegar lirlur skriða upp í kok. Sýkingar eru því yfirleitt alvarlegri þegar fyrrnefnda tegundin á í hlut þótt á því séu stundum undantekningar (1-6).

*Anisakis simplex*, *Contracaecum osculatum*, *Phocascaris cystophorae* og *Pseudoterranova decipiens* eru snikjuþráðormar (Nematoda) af ættinni Anisakidae sem lifa fullorðnir í maga villtra sjávarspendýra hér við land. Allar eru tegundirnar algengar (7-9). Fyrstnefnda tegundin nær svo til eingöngu að verða kynþroska í tannhvölum og er þess vegna oft nefnd hvalormur en ókynþroska lirlur sjást einnig oft í selum. Stundum er hún kölluð síðarormur vegna þess hversu algengar lirlurnar geta verið í uppsjávarkiskum. Hinar ormategundirnar þrjár lifa aftur á móti fullorðnar í maga landsela og útsela hér við land en finnast einnig í flökkuselum. Ein þeirra; *Pseudoterranova decipiens* er ýmist kölluð sel- eða þorskormur vegna þess hversu algeng tegundin er í þessum hýslum hér við land. Hinar hafa ekki hlotið nafn (4, 7-9).

Lífsferli hringorma er skipt í fimm stig (1-4). Kynþroska ormar eru á fimmta stigi í maga sjávarspendýra og þar verpa þeir eggjum sem berast út í sjóinn með saur lokahýslanna. Eggjin eru étin af krabbadýrum sem eru millihýslar í lífsferlinum og við þrenn hamskipti þroskast lirlurnar og stækka. Éti fiskur krabbadýr með þroskaðri þriðja stigs lirlu, sem jafnframt er smithæfa stigið í lífsferlinum, tekur lirlan sér bólfestu upprúlluð í fiskinum án þess þó að þroskast frekar. Fiskur gegnir því

fyrst og fremst dreifingarhlutverki í lífsferlinum og er þess vegna oft nefndur burðarhýsill. Á þriðja stigi eru lirlur anisakid orma 2-4 sm langar og komnar með gadda bæði á fram- og afturenda sem auðvelda þeim að rjúfa sér braut á flakki í gegnum vefi. Í náttúrulegum lokahýsli sem étið hefur hringormasmitaðan fisk þroskast lirlur í maganum yfir á 4. stig á nokkrum dögum og eftir ein hamskipti til viðbótar hafa þær orðið að fullorðnum karl- eða kvenormum. Eftir mökun fara kvendýrin að verpa eggjum og hringrásinni er lokið. Fullorðnir ormar eru með framendann niðurgrafinn í slímhimnu magans og lifa í 3-7 vikur. Á þeim tíma fer fram gífurleg eggjaframleiðsla en áætlað hefur verið að hver kvenormur geti daglega verpt um 7500 eggjum (4, 10, 11).

Uppsjávarfiskar sem lifa einkum á krabbasvifi eins og ljósátu eða rauðátu sýkjast nær eingöngu af *Anisakis simplex* en fiskar sem lifa á krabbadýrum niðri við botn smitast fyrst og fremst af *Pseudoterranova decipiens*. Þetta ræðst fyrst og fremst af mismunandi eðlisþyngd eggjanna sem ákvarðar hvort þau svífa í sjónum eða falla til botns (10). Proskatími lirla í krabbadýrum fer eftir hitastigi og getur tekið allt að fjóra mánuði við 1,7°C en gengur mun hraðar þar sem sjór er hlýr (11).

Mönnum stafar sjaldnast hættu af *Contracaecum* og *Phocascaris* lirlum vegna þess að þær taka sér bólfestu í líffærum í líkamsholi fisksins en leita ekki út í fiskholdið eins og *Anisakis simplex* og *Pseudoterranova decipiens* lirlurnar gera (4). Eins og við er að búast er algengast að finna *Anisakis* hringorma í uppsjávarkiskum eins loðnu, síld eða makríl en *Pseudoterranova* hringormar eru algengir í botnfiskum. Ránfiskar eins og þorskur sem bæði lifa á botn- og uppsjávarkiskum safna í sig öllum tegundum hringorma (7-9) því þriðja stigs lirlur úr bráðinni bora sig út úr maga þorsksins og enda sumar úti í fiskholdinu. Því fjölgar hringormum í ránfiskum smám saman eftir því sem þeir eldast. Steinbítur er botnfiskur sem lifir þar á hryggleysingjum. Ungir steinbítar smitast af *Pseudoterranova decipiens* við að éta botnkrabbadýr en stundum komast steinbítar í uppsjávarkiska eins og loðnu og geta þá einnig smitast af *Anisakis simplex*. Ýsa, einn algengasti matfiskur Íslendinga, er oftast laus við hringormasmit af þeirri einföldu ástæðu að hún lifir fyrst og fremst á skeldýrum sem ekki eru millihýslar í lífsferli hringorma.

#### Efniviður og aðferðir

Vorið 2004 og haustið 2005 barst sitt hvor þráðormurinn til rannsóknar að Tilraunastöð HÍ í meinafræði að Keldum sem karl og kona höfðu

fundið í koki daginn áður. Eftir að hafa lýst ormana upp í mjólkursýru og rannsakað útlit þeirra voru þeir greindir til tegundar í smásjá. Stuðst var við greiningarlykil eftir Lick (4). Yfirlitsmyndir voru teknar í gegnum víðsjá á FinePix F 601 myndavél en smásjármyndir voru teknar á Leica DC 300 stafræna myndavél.

### Niðurstöður

#### Tilfelli 1

Í maí 2004 vaknaði ungur karlmaður á höfuðborgarsvæðinu að morgni við að eitthvað var að hreyfa sig í munni hans og náði hann út úr sér lifandi ormi. Smásjárskoðun leiddi í ljós að þarna var á ferðinni fjórða stigs lirfa *Pseudoterranova decipiens* hringorms. Mælingar sýndu að lifran var 34 mm löng og 1,05 mm í þvermál. Broddur sem er dæmigerður fyrir þriðja stigs liffur var horfinn. Vel þroskaðar varir á framenda staðfestu að hamskiptum yfir á fjórða stig var lokið. Storknað blóð sást inni í fram- og afturenda ormsins (mynd 1).

Eftirgrennslan leiddi í ljós að sex dögum áður hafði viðkomandi neytt snöggsteikts steinbíts sem keyptur hafði verið ferskur í fiskbúð. Hvorki varð vart við fleiri orma eða einkenni sem bentu til frekara smits.

#### Tilfelli 2

Í október 2005 fann ung kona á höfuðborgarsvæðinu skyndilega fyrir óþægindum og ertingu í hálsi og þegar hún hóstaði barst lifandi ormur upp í kok. Smásjárskoðun leiddi í ljós að þarna var á ferðinni, eins og í fyrri tilfellinu, fjórða stigs hringormalirfa *Pseudoterranova decipiens*. Lifran var 33 mm löng og 0,92 mm sver (mynd 2). Vel þroskaðar varir (mynd 3) staðfestu að lifran hafði þegar náð að þroskast upp á 4. stig. Framendi ormsins var í upphafi skoðunar aðeins blóðlitaður en roðinn hvarf fljótlega í mjólkursýrubaðinu.

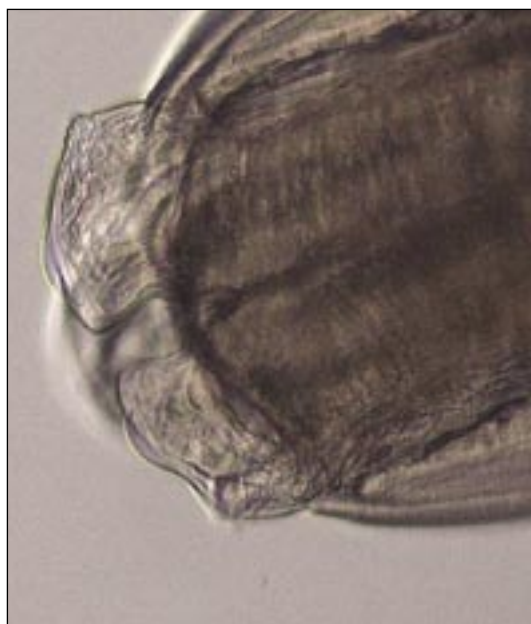
Fimm dögum áður hafði konan verið gestgjafi í matarboði þar sem ofnréttur úr stórum, ferskum steinbít var fram borinn. Konan sem síðar hóstaði upp lifrunni smakkaði ásamt tveimur öðrum matargestum hálfhráan bita úr réttinum eftir hálf tíma bökun í ofni. Þar sem steinbíturinn var enn glær var ákveðið að baka réttinn þar til fiskurinn var orðinn hvítur og gegnheitur. Konan fann fyrir greinilegri ertingu í hálsi í 12 daga eftir að ormurinn hafði gengið upp í kok.

### Umræður

Í báðum tilvikum virðist nokkuð ljóst að *Pseudoterranova decipiens* lifurnar bárust úr maga upp í kok eftir vélindanu. Líklegast er að lifurnar hafi



**Mynd 1.** Fjórða stigs lirfa hringormsins *Pseudoterranova decipiens* sem fannst skríðandi í koki karls sex dögum eftir neyslu á hálfhráum steinbít. Blóð er sjáanlegt bæði á aftur- og framenda liffunnar sem er 34 mm löng. (Myndir: Karl Skírnisson.)



**Mynd 2.** Framhluti 33 mm langrar fjórða stigs lifru hringormsins *Pseudoterranova decipiens* sem kona hóstaði upp í kok fimm dögum eftir að hafa smakkað lítið eldaðan steinbít. Ör bendir á 0,7 mm langan framvísandi botnlanga sem er eitt greiningareinkenna ormsins.

**Mynd 3.** Framendi *Pseudoterranova decipiens* liffunnar á mynd 2. Þroskaðar varir á framenda sýna að lifran var komin á fjórða stig.

lengst af lifað í maganum þar sem þær náðu greinilega að næra sig það mikið að hamskipti gátu farið fram.

Sambærilegum tilfellum hefur verið lýst frá Chile (6) þar sem vitað er um sjö einstaklinga sem allir hóstuðu fjórða stigs lirfu *Pseudoterranova decipiens* upp í kok. Eins og í hérlandu tilfellunum voru lirlurnar alltaf einar á ferð. Fyrst á eftir kvörtuðu sumir Chile-búanna um ógleði, kláða- eða hroðatilfinningu í koki og jafnvel kláða í nefi. Lirfur uppgötvuðust í koki þessa fólks 1-7 dögum eftir áætlaða smitun. Einn lýsti ofnæmisviðbrögðum í koki í vikutíma eftir að ormurinn hafði gengið upp. Áður var vitað um þrjú önnur tilfelli í landinu. Í einu þeirra var um að ræða mann sem hafði haft verki ofarlega í maga sem líktust stöðugri hungurtilfinningu. Holsjárskoðun leiddi í ljós að lifandi ormur var í slímhimnu magans og var hann fjarlægður án uppskurðar með sérstökum vefjasýnistaka sem þræddur var niður vélindað. Greining sýndi að þarna var á ferðinni fjórða stigs lirfa *Pseudoterranova decipiens* (12). Sambærilegu tilfelli hefur einnig verið lýst frá Kóreu (13). Sýna þessi tilvik að *Pseudoterranova* lirlur geta búið um sig í magavegg þótt algengast sé samt að magasmit sé orsakað af *Anisakis simplex*.

Stundum lýsa einkenni eftir smit sér sem ógleði sem enda með uppköstum eftir nokkrar klukkustundir (14). Svipuð viðbrögð eru þekkt hjá öðrum landspendýrum. Þannig sjást oft á minkaslóðum við sjávarsíðuna hér á landi allmargar *Pseudoterranova decipiens* lirlur í slímkenndum slettum sem minnar hafa ælt upp eftir að hafa verið að éta hringormasmitaðan fisk eins og marhnút. Verði minkur var við hreyfingu hringormalirlra í maga ælir hann þeim umsvifalaust til að koma í veg fyrir að lirlurnar taki sér þar bólfestu (15).

Smittíðni í mönnum af völdum þessara hringormategunda er mismunandi. Í Japan þar sem sýkingar hafa verið hvað algengastar í heiminum undanfarna áratugi kom í ljós við skoðun ríflega 12.000 tilfella að einungis 335 þeirra voru rakin til sýkinga af völdum *Pseudoterranova decipiens* (2,8%) en í öllum hinum tilvikunum var *Anisakis simplex* orsakavaldurinn (5). Svipað er uppi á teningnum í Evrópulöndum. Árið 1999, þegar átta *anisakidosis* tilfelli höfðu verið greind á Spáni, voru sjö rakin til *Anisakis simplex* en í einu tilviki hafði *Pseudoterranova decipiens* lirla búið um sig í magavegg (16). Heimildir frá Norður-Ameríku sýna aftur á móti að þar virðast tilvik af völdum *Pseudoterranova* algengari (1, 4). Iðulega láta lækningar sem fjarlægja hringorma úr mönnum ekki greina tegundina þótt slíkt sé auðvelt náist ormarnir lifandi.

Mikil umfjöllun varð í fjölmiðlum í Vestur-

Evrópu seint á 9. áratug síðustu aldar þegar fjölmargra sjúkdómstílfella varð vart hjá fólki sem neytt hafði það léttaltaðra, léttreyktra eða illa marineraðra fiskafurða að hringormar höfðu lifað matvælavinnsluna af. Orsakavaldurinn var *Anisakis simplex* og smituðust menn fyrst og fremst af því að leggja sér til munns uppsjávarfiska eins og síld (4).

Hefðbundnar aðferðir hér á landi við að matbúa fisk þar sem þess hefur verið gætt að sjóða eða gegnumsteikja fisk virðast hafa dugað til að koma í veg fyrir að hringormar hafi komist lifandi ofan í menn. Hringormar í fiskholdi drepast við hitun upp fyrir 70°C í eina mínútu eða í 20°C frosti í vikutíma (3, 4).

Benzimidazole (albendazol, mebendazol, thia-bendazol) og Ivermectin eru á lista yfir ormalyf sem ætlað er að drepa hringormalirlur í mönnum (3). Mebendazole er skráð hér á landi og notað gegn þráð- og bandormasýkingum í mönnum en Ivermectin er eingöngu skráð hér á landi sem dýralyf (17). Nýlega birtist grein þar sem albendazolgjöf í tvær vikur var talin hafa drepðið hringorm í maga sjúklings (18).

Síðustu ár og áratugi hefur neysla á hráu eða lítt hituðu sjávarfangi færst í vöxt hér á landi. Af því getur stafað veruleg hættu, einkum þegar um er að ræða uppsjávarfiska sem sýktir eru af lirlum *Anisakis simplex* eða ránfiska sem hafa safnað þessum lirlum í sig. Dæmi eru um að íslenskir sjómenn borði hrá loðnuhrogn. Veruleg hættu er á að slíkt geti leitt til *Anisakis simplex* sýkingar. Sama hættu fylgir neyslu á hráum síldarhrognum og hráum fiski almennt. Undanfarna ár hefur neysla á hráum fiski í tilbúnum fiskréttum færst í vöxt. Brýnt er að fiskur sem notaður er í slíka rétti hafi áður verið vandlega ormahreinsaður (gegnumlýstur á ljósaborði) en öruggara er þó að hráefnið hafi áður verið fryst það lengi að lirlur í því séu örugglega dauðar.

## Þakkir

Árni Kristmundsson, líffræðingur aðstoðaði við greiningu lirlanna og öflun heimilda. Matthías Eydal líffræðingur las handrit og kom með ýmsar gagnlegar ábendingar. Sama gerðu tveir ónefndir ritrýnar. Öllum er þeim þakkað verðmætt liðsinni.

## Heimildir

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW. Clinical Parasitology. Lea & Febiger, Philadelphia 1984: 825.
2. Roberts LS, Janovy J. Foundations of Parasitology. McGraw-Hill Higher Education, Boston, sjötta útgáfa, 2000: 670.
3. Aspöck H. Amöben, Bandwürmer, Zecken – Parasiten und parasitäre Erkrankungen des Menschen in Mitteleuropa. Biologizentrum des OÖ Landesmuseums, Linz 2002: 600.

4. Lick RR. Untersuchungen zu Lebenszyklus (Krebse – Fische – marine Säuger) und Gefrierresistenz anisakider Nematoden. Bericht aus dem Institut für Meereskunde der CAU Universität Kiel. Nr. 218. 1991: 203.
5. Ihsikura H, Kikuchi K, Nagasawa K, Ooiwa T, Takamiya H, Sato N, et al. Anisakidae and anisakiosis. *Prog Clin Parasitol* 1993; 3: 43-103.
6. Mercado R, Torres P, Munoz V, Apt W. Human infection by *Pseudoterranova decipiens* (Nematoda, Anisakidae) in Chile: Report of seven cases. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2001; 96: 653-5.
7. Ólafsdóttir D. Review of the ecology of sealworm, *Pseudoterranova* sp. (p.) (Nematoda: Ascaridoidae) in Icelandic waters. NAMMCO Scientific Publication 2001: 3: 95-111.
8. Ólafsdóttir D, Hauksson E. Anisakid (Nematoda) infestations in Icelandic grey seals (*Halichoerus grypus* Fabr.). *J Northw Atl Fish Sci* 1997; 22: 259-69.
9. Ólafsdóttir D, Hauksson E. Anisakid nematodes in the common seal (*Phoca vitulina* L.) in Icelandic waters. *Sarsia* 1998; 83: 309-16.
10. McClelland G. *Phocanema decipiens*: Moulting in seals. *Exp Parasit* 1980; 49: 128-36.
11. Bratney J. Effect of temperature on egg hatching in three ascaridoid nematode species from seals. *Can Bull Fish Aquat Sci* 1990; 222: 27-39.
12. Mercado R, Torres P, Maira J. Human case of gastric infection by a fourth larval stage of *Pseudoterranova decipiens* (Nematoda, Anisakidae). *Rev Saude Publica* 1997; 31: 178-181.
13. Yu JR, Seo M, Kim YW, Oh MH, Sohn WM. A human case of gastric infection by *Pseudoterranova decipiens* larva. *Kor J Parasitol* 2001; 39: 193-6.
14. Cabrera R, Luna-Pineda MA, Suárez-Ognio L. Nuevo caso de infección humana por una larva de *Pseudoterranova decipiens* (Nematoda, Anisakidae) en el Perú. *Rev Gastroenterol Perú* 2003; 23: 217-20.
15. Margolis L, Beverley-Burton M. Response of mink (*Mustela vison*) to larval *Anisakis simplex* (Nematoda: Ascaridida). *Intern J Parasitol* 1977; 7: 269-73.
16. Rosales MJ, Mascaró C, Fernandez C, Luque F, Moreno MS, Parras L, et al. Acute intestinal anisakiasis in Spain: a fourth-stage *Anisakis simplex* larva. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 1999; 94: 823-6.
17. Jóhannesson P. Sýklalyfjafræði III. Háskólaútgáfan, Reykjavík 1996: 110.
18. Moore DA, Girdwood RW, Chiodini PL. Treatment of anisakiasis with albendazole. *Lancet* 2002; 360: 54.